

VU Research Portal

Tau PET across the Alzheimer's disease continuum

Timmers, T.

2020

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Timmers, T. (2020). *Tau PET across the Alzheimer's disease continuum*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

NEDERLANDSE SAMENVATTING: TAU PET IN HET ALZHEIMER-SPECTRUM

In dit proefschrift staan de beeldvormende techniek positron emissie tomografie (PET) en de PET-tracer [^{18}F]Flortaucipir centraal. Met behulp van [^{18}F]Flortaucipir PET is het mogelijk de hoeveelheid tau in de hersenen te meten. Schadelijke ophopingen van het eiwit tau worden waargenomen in de hersenen van patiënten met de ziekte van Alzheimer. Het eerste doel van dit proefschrift is om meer kennis te verkrijgen van de eigenschappen van de tracer [^{18}F]Flortaucipir. Het tweede doel is om te bepalen hoe tau-PET samenhangt met metingen die worden gebruikt om de ernst van de ziekte van Alzheimer vast te stellen, zoals atrofie (hersenkrimp) of cognitie. Deze samenvatting geeft eerst een introductie van de belangrijkste begrippen in dit proefschrift, zoals de ziekte van Alzheimer, PET-scans en het eiwit tau. Daarna worden de resultaten en de conclusies van de verschillende onderzoeken beschreven.

Achtergrond

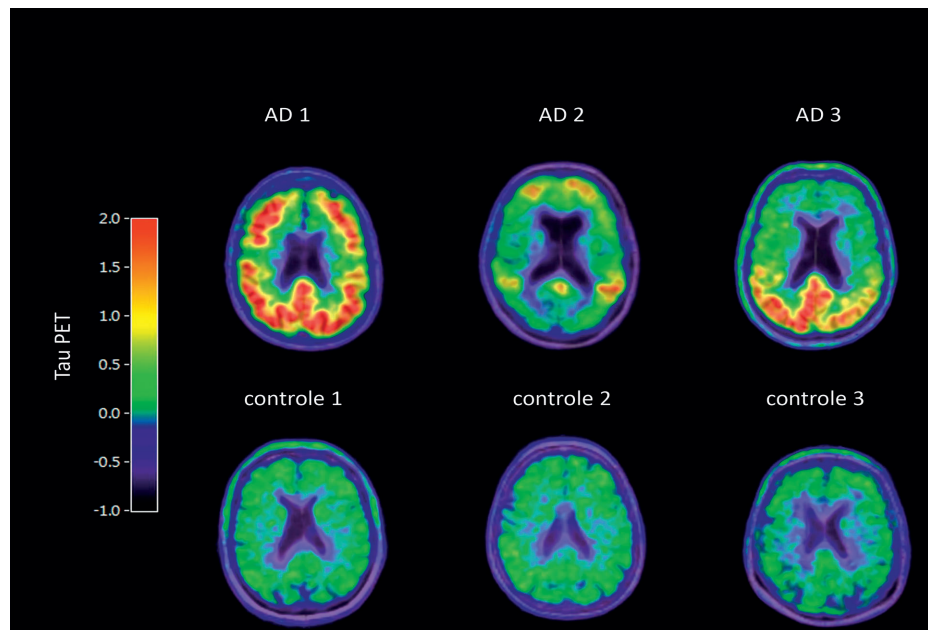
De ziekte van Alzheimer

In Nederland lijden ongeveer 280.000 mensen aan dementie. Door de vergrijzing zal het aantal mensen met dementie de komende 25 jaar verdubbelen tot meer dan een half miljoen. De meest voorkomende oorzaak van dementie is de ziekte van Alzheimer. Patiënten met de ziekte van Alzheimer ervaren meestal eerst geheugenverlies, gevolgd door verlies van andere cognitieve functies, zoals dagelijkse handelingen, oriëntatie en taal. De ziekte is tot op heden niet te genezen.

De ziekte van Alzheimer ontwikkelt zich geleidelijk gedurende tientallen jaren. De ziekte begint met veranderingen in de hersenen, zonder dat de cognitie is aangetast. We noemen dit de 'preklinische fase'. Mensen met de preklinische ziekte van Alzheimer hebben hersenveranderingen die erop wijzen dat het ziekteproces gaande is, maar zij presteren normaal op een neuropsychologisch onderzoek. Als er symptomen zoals geheugenverlies optreden, spreken we van milde cognitieve stoornissen (MCI). Als de cognitieve functies zo ernstig zijn aangedaan dat een patiënt niet meer zelfstandig kan functioneren, spreken we van dementie. De geleidelijke ontwikkeling van preklinische ziekte van Alzheimer naar Alzheimer-dementie wordt ook wel het 'Alzheimer spectrum' genoemd. Tenslotte zijn er ook mensen die geheugenklachten ervaren, die niet geobjectiveerd kunnen worden met neuropsychologisch onderzoek. Deze mensen hebben subjectieve geheugenklachten (SCD). Er zijn aanwijzingen dat mensen met SCD een verhoogd risico hebben om uiteindelijk de ziekte van Alzheimer te ontwikkelen.

Neuropathologische veranderingen

De ziekte van Alzheimer wordt veroorzaakt door schadelijke ophoping van de eiwitten amyloid en tau in de hersenen. Volgens de amyloid-cascade-hypothese speelt het eiwit amyloid een centrale rol. Het amyloid-eiwit stapelt zich op tussen de zenuwcellen in amyloid-plaques, waardoor de communicatie tussen zenuwcellen bemoeilijkt wordt. Daarnaast zetten de amyloid-plaques een cascade van andere gebeurtenissen in werking, zoals het neerslaan van het eiwit tau. Het tau-eiwit wordt losgemaakt uit zijn normale positie in de cel en verkeerd gevouwen tot een kluwen, de tau-tangle. Door de ophoping van kluwens tau in de zenuwcellen wordt het transport van voedingsstoffen in de cel bemoeilijk en sterft de cel uiteindelijk af. Door afsterving van hersencellen ontstaat er hersenkrimp (ook wel: atrofie).



Figuur 1: Tau PET scans gemaakt met de tracer [^{18}F]Flortaucipir.

De bovenste drie scans zijn van patiënten met de ziekte van Alzheimer. De onderste drie scans zijn van gezonde proefpersonen. De patiënten met de ziekte van Alzheimer hebben een hogere tau PET waarde, en dus meer tau in de hersenen, dan gezonde proefpersonen.

Positron Emissie Tomografie (PET)

De meeste kennis over de hersenveranderingen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer is verkregen door het bestuderen van de hersenen van overleden mensen. Met behulp van PET-scans is het mogelijk om fysiologische processen in het lichaam zichtbaar te maken

en te kwantificeren, door een radio-actieve contrastvloeistof (de ‘tracer’) toe te dienen aan de patiënt. De tracer hoopt zich op in een bepaald gedeelte van het lichaam, alwaar de radio-activiteit van de tracer vervalst en wordt gemeten door de scanner. Sinds enkele jaren bestaan er tracers om de hoeveelheid en locatie van het amyloid-eiwit in de hersenen te meten. Een tracer om tau te meten werd pas recent ontwikkeld. De meest gebruikte tau tracer, [^{18}F]Flortaucipir, wordt in dit proefschrift beschreven. Eerdere onderzoeken hebben aangetoond dat mensen met de ziekte van Alzheimer een meer afwijkende tau-PET scan hebben dan gezonde mensen (zie Figuur 1).

Doel van het proefschrift en onderzoeksvragen

Het doel van dit proefschrift is om meer kennis te verkrijgen van de eigenschappen van de tau-PET-tracer [^{18}F]Flortaucipir en de rol van tau-PET in het onderzoek naar de ziekte van Alzheimer. Daarbij werden de volgende vragen gesteld:

1. Wat is het optimale farmacokinetische model en wat is de test-hertest betrouwbaarheid van de tau-PET-tracer [^{18}F]Flortaucipir?
2. Wat is het verband tussen tau en atrofie bij patiënten in de verschillende stadia van het Alzheimer-spectrum?
3. Wat is de relatie tussen amyloïd, tau en cognitie bij mensen met subjectieve geheugenklachten?

Samenvatting van de resultaten

Hoofdstuk 2 beschrijft de eigenschappen van de tau-PET-tracer [^{18}F]Flortaucipir. Voordat het mogelijk is om een nieuwe PET-tracer te gebruiken, is het noodzakelijk te onderzoeken hoe de tracer zich in het lichaam gedraagt en hoe betrouwbaar de tracer is. In **hoofdstuk 2.1** werd onderzocht hoe de hoeveelheid tau-eiwit in de hersenen met [^{18}F]Flortaucipir PET-scans nauwkeurig te kwantificeren is. Hiervoor ondergingen patiënten met Alzheimer-dementie en gezonde proefpersonen een tau-PET-scan. Tijdens de scan werd er bloed afgenomen. Op verschillende tijdstippen vergeleken we de hoeveelheid tau-tracer in het bloed met de hoeveelheid tau-tracer in het hersenweefsel (gemeten met de PET-scanner). Er werden verschillende modellen gebruikt om deze relatie te beschrijven. Het ‘two tissue reversible compartment model’ ($2T4k_V_B$) beschreef de farmacokinetiek van [^{18}F]Flortaucipir het beste. In **hoofdstuk 2.2** onderzochten we de betrouwbaarheid van de tracer [^{18}F]Flortaucipir, door bij verschillende proefpersonen twee keer kort achter elkaar een tau-PET-scan te maken. Als de tracer [^{18}F]Flortaucipir betrouwbaar is, zou er weinig verschil moeten zijn tussen de eerste (test) en tweede (hertest) tau-PET-scan.

We gebruikten verschillende analysemethoden om de hoeveelheid tau in de hersenen te meten en berekenden de test-hertest-betrouwbaarheid. Voor alle verschillende analysemethoden was het verschil tussen test en hertest klein, en de betrouwbaarheid groot. De analytische methoden die gebruik maakten van de gegevens van de gehele scanduur (ook wel: dynamische analysemethoden) presteerden iets beter dan de modellen die gebruik maakten van een korter gedeelte van de scan (ook wel: statische analysemethoden). Hoewel deze verschillen klein waren, kan dit toch van groot belang zijn in longitudinale studies waarin men verwacht dat de tau-PET waarden in de loop van de tijd subtiel veranderen.

In **hoofdstuk 3** richtten we ons op de relatie tussen tau-PET en hersenatrofie gemeten met MRI-scans. Het hoofdstuk bevat onderzoeksgegevens van patiënten met dementie of MCI veroorzaakt door de ziekte van Alzheimer, en gezonde proefpersonen met subjectieve geheugenklachten (SCD). We onderzochten relaties tussen tau en atrofie in dezelfde hersenregio's ('lokaal') en tau en atrofie in een andere hersenregio ('op afstand'). Patiënten met MCI of dementie en een grotere hoeveelheid tau in de enthorinale, limbische en neocorticale hersengebieden hadden meer atrofie, zowel in lokale hersengebieden als in hersengebieden op afstand. Deze associaties waren minder uitgesproken in de personen met SCD.

In **hoofdstuk 4** onderzochten we de relatie tussen amyloïd, tau en cognitie bij cognitief gezonde personen met SCD. We maakten PET-scans met de tracers [^{18}F]Flortbetapir (amyloïd) en [^{18}F]Flortaucipir (tau) en gebruikten een dynamisch analysemodel om de hoeveelheid pathologie te kwantificeren. **Hoofdstuk 4.1** beschrijft de associaties tussen amyloïd en cognitieve veranderingen in de loop van de tijd bij gezonde proefpersonen met SCD. Het cognitief functioneren van deze deelnemers werd op verschillende tijdstippen beoordeeld met een neuropsychologisch onderzoek, met een gemiddelde follow-up ruim 3 jaar. Hogere amyloid-PET waarden waren geassocieerd met een slechtere globale cognitie. Daarnaast gingen proefpersonen met meer amyloid pathologie harder achteruit op cognitieve testen van het geheugen, de aandacht, de taal en de uitvoerende functies. Deze gegevens suggereren dat blootstelling aan amyloïd een schadelijk effect kan hebben op de cognitieve functies, zelfs bij personen zonder dementie. Vervolgens onderzochten we in **hoofdstuk 4.2** de effecten van amyloïd én tau op de cognitie van gezonde mensen met SCD. We vonden een sterke relatie tussen amyloid-PET en tau-PET in verschillende hersenregio's. Beide eiwitten (amyloid en tau) waren geassocieerd met slechtere scores

op geheugentests. Omdat deze relaties ongeveer even sterk waren, concludeerden we dat zowel amyloïd als tau geassocieerd zijn met subtiele cognitieve veranderingen.

Interpretatie van de onderzoeksbevindingen

De bevinden zoals beschreven in dit proefschrift hebben diverse implicaties. In hoofdstuk 2 beschrijven we de farmacokinetiek van de tracer [^{18}F]Flortaucipir met behulp van een farmacokinetisch model. Farmacokinetisch modelleren is een invasieve methode, omdat proefpersonen lang in een scanner moeten liggen (in dit geval: 130 minuten) en er tijdens het onderzoek bloed wordt afgenomen uit een slagader. Het is daarom gebruikelijk om het optimale farmacokinetisch model als gouden standaard te gebruiken, om versimpelde analysemethoden (die geen gebruik maken van bloedafname) mee te vergelijken. De gevalideerde versimpelde methoden kunnen vervolgens betrouwbaar gebruikt worden om de hoeveelheid tau te kwantificeren. Wij gebruikten in dit proefschrift de dynamische analysemethode RPM, een methode die in vervolgonderzoek in grote mate overeen kwam met het 2T4k_V_B model. In hoofdstuk 2 laten we ook zien dat de analysemethode RPM betrouwbaar is als je kort twee scans achter elkaar maakt. Een ander belangrijk inzicht uit hoofdstuk 2 is, dat de test-hertest betrouwbaarheid van tau-PET heel goed, maar niet perfect is. Dit is belangrijk voor de interpretatie van studies die gebruik maken van longitudinale tau-PET. Een gedeelte van het gevonden verschil over tijd kan namelijk te verklaren zijn door normale test-hertest variabiliteit.

In de andere hoofdstukken van dit proefschrift gebruiken we tau en amyloid-PET om meer te begrijpen over de samenhang en de timing van de hersenveranderingen die leiden tot de ziekte van Alzheimer. Ondanks dat we weten dat amyloid een belangrijke rol vervult, bleek uit eerder onderzoek dat de hoeveelheid en locatie van amyloid in de hersenen geen relatie had met de hoeveelheid atrofie. We verwachtten dat tau een sterkere relatie met atrofie zou hebben, omdat de twee hersenveranderingen in de neuropathologische cascade van gebeurtenissen dichtbij elkaar staan. Inderdaad vonden we, net zoals andere onderzoeksgroepen, dat meer tau geassocieerd was met meer atrofie. In de laatste twee hoofdstukken onderzochten we de vroegste hersenveranderingen door PET-scans uit te voeren bij gezonde proefpersonen met subjectieve geheugenklachten. Als er medicijnen beschikbaar komen om de ziekte te remmen of te stoppen, is het waarschijnlijk dat deze medicijnen het meest effectief zijn in de patiënten die nog geen onomkeerbare hersenschade hebben. Daarom is het van groot belang de vroegste hersenveranderingen van ziekte van Alzheimer in kaart te brengen. In een bijzondere onderzoeksgroep (gezonde proefpersonen met SCD) en met een zeer precieze onderzoeksmethode (amyloid-PET met

de analysemethode RPM) toonden we aan dat de aanwezigheid van amyloid in de hersenen bij gezonde personen niet benigne is. Daarmee levert dit onderzoek opnieuw bewijs dat amyloid één van de eerste kenmerken van de ziekte van Alzheimer kan zijn. Desondanks lieten eerdere studies zien dat de hoeveelheid amyloid bij patiënten met Alzheimer-dementie niet sterk samenhangt met de ernst van de ziekte. Daarom onderzochten we de samenhang tussen amyloid, tau en cognitie. We verwachtten dat tau een sterkere relatie zou hebben met het geheugen dan amyloid. Tegen onze verwachting in, vonden we dat amyloid en tau een even sterk effect op het geheugen hadden. Het zou kunnen dat onze onderzoeksgroep te klein was voor betrouwbare statistiek, of dat de subtiele veranderingen in het geheugen van gezonde mensen met SCD beter in de loop van de tijd gemeten kunnen worden.

Conclusies

In dit proefschrift onderzochten we de karakteristieken van de tau-PET-tracer [^{18}F] Flortaucipir, de relatie tussen tau pathologie en atrofie en de relaties tussen amyloïd, tau en cognitie. Het 'two tissue reversible compartment model' beschrijft de farmacokinetiek van [^{18}F]Flortaucipir het beste. De test-hertest betrouwbaarheid van [^{18}F]Flortaucipir is groot. Patiënten met MCI en dementie veroorzaakt door de ziekte van Alzheimer met hogere tau-PET waarden hebben meer atrofie. Bij gezonde personen met SCD is de aanwezigheid van amyloïd geassocieerd met subtiele cognitieve achteruitgang. In deze groep is er een relatie tussen hogere waarden van zowel amyloïd als van tau-PET en slechtere scores op geheugentests.